



A PROTEGER A SUA SAÚDE

- **XV Jornadas de Farmácia Hospitalar**
- **25 fevereiro 2023**

AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E ASPETOS REGULAMENTARES

Biossimilares como caso particular na avaliação regulamentar de medicamentos biológicos

Fátima Ventura

**(Diretora UAC – DAM - INFARMED IP,
Membro suplente CHMP/EMA)**

DISCLAIMER

As opiniões e pontos de vista expressos nesta apresentação são exclusivamente do apresentador e não necessariamente os do INFARMED, I.P. ou do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

O QUE É UM MEDICAMENTO BIOLÓGICO?

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto / Diretiva 2001/83/EC

Contém **substância ativa de origem biológica**:

Revision of the EU general pharmaceuticals legislation

- microrganismos
- órgãos e tecidos de origem vegetal ou animal
- células ou fluidos (incluindo sangue ou plasma) de origem humana ou animal
- construção biotecnológica celular (substratos celulares, recombinantes ou não, incluindo células primárias)
- **Excluem-se:** aminoácidos, gelatina, derivados do sebo, amido, açúcares, heparinas e metabolitos secundários como antibióticos, vitaminas, purinas e pirimidinas.
- **Caracterização e definição de qualidade requer:** combinação de ensaios físicos + químicos + biológicos + processo de fabrico + controlo processo de fabrico

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf

Requisitos adicionais :

- Origem e o historial dos materiais de partida e outras matérias primas.
- Manutenção das características celulares dos bancos de células na geração usada na produção e etapas subsequentes.
- Certificado de GMP (Boas Práticas de Fabrico) também para o(s) fabricante(s) da substância ativa
 - Requisitos GMP adaptados: uso de técnicas assépticas, condições de armazenamento, estabilidade, transporte, etc.).
- Propriedades físico-químicas e funcionais - estrutura molecular, modificações proteicas e atividade biológica - exigem métodos analíticos sofisticados (ex. mapeamento de péptidos, espectrometria de massa e ensaios celulares)
- Ausência de agentes adventícios nos inóculos primários, bancos de células, mistura de frações de soro ou plasma e outras substâncias de origem biológica, e materiais de que derivam: origem ou após validação do processamento para eliminação e ou inativação.
- Processo de fabrico: muito complexo e com elevado risco de contaminação inerente; com várias etapas de purificação e produção - rigorosamente controlado – etapas & atributos de qualidade críticos – Baseados numa avaliação de risco

- ✓ **Produtos derivados do sangue**
 - Produtos derivados do plasma
- ✓ **Produtos imunológicos**
 - Vacinas, antisoros
- ✓ **Proteínas terapêuticas produzidas por rDNA (medicamentos biotecnológicos)**
 - **Hormonas**, citocinas, **anticorpos monoclonais**, **proteínas de fusão**
- ✓ **Produtos de origem humana e animal**
 - Hormonas, **heparinas**, enzimas
- ✓ **Medicamentos de terapia avançada (ATMPs)**
 - Terapia celular, terapia génica, engenharia de tecidos
- ✓ **Outros biológicos**
 - Alergenos

Diretiva 2001/83/EC (modificada pela Diretiva 2004/27/EC), Artigo 10(4):

Caso um medicamento biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, devido, em especial, às diferenças relacionadas com as matérias-primas ou a diferenças entre os processos de fabrico do medicamento biológico e do medicamento biológico de referência, os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados relacionados com essas condições devem ser apresentados.

Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1; Overarching biosimilar guideline):

Um medicamento biológico que contém uma versão de uma substância ativa de origem biológica já autorizada (medicamento de referência) no EEE.

Tem que ser estabelecida a similaridade com o medicamento de referência para as suas características de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia com base em extensos exercícios de comparabilidade.

Multidisciplinary: biosimilar [← Share](#)

Table of contents

- [Overarching biosimilar guidelines](#)
- [Product-specific biosimilar guidelines](#)
- [Other guidelines relevant for biosimilars](#)

The European Medicines Agency's scientific guidelines on biosimilar medicinal products help medicine developers prepare marketing authorisation applications for human medicines.

For a complete list of scientific guidelines currently open for consultation, see [Public consultations](#).

Overarching biosimilar guidelines

- [Similar biological medicinal products - Scientific guideline](#)
- [Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Scientific guideline](#)
- [Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues - Scientific guideline](#)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>

Product-specific biosimilar guidelines

- [Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor \(Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues\)](#)
- [Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins - Scientific guideline](#)
- [Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues - Scientific guideline](#)
- [Similar biological medicinal products containing interferon beta](#)
- [Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues - Scientific guideline](#)
- [Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins - Scientific guideline](#)
- [Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone - Scientific guideline](#)
- [Similar medicinal products containing somatropin \(Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues\) - Scientific guideline](#)

Other guidelines relevant for biosimilars

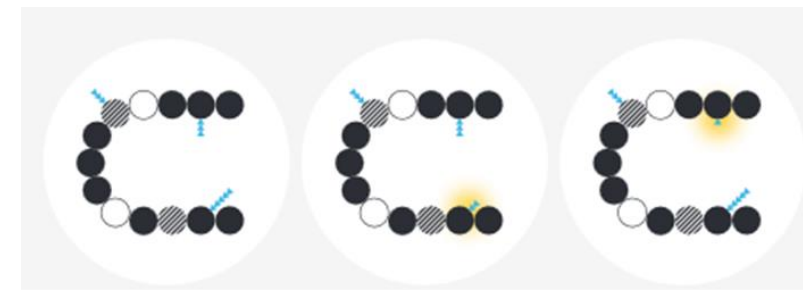
- [Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues - Scientific guideline](#)
- [ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products - Scientific guideline](#)
- [Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins - Scientific guideline](#)
- [Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use - Scientific guideline](#)
- [Biosimilars - What are the key pharmacokinetic considerations in the assessment of biosimilarity?](#)

Desenvolvimento do Biossimilar

Comparabilidade (head-to-head)

- ✓ Não é um conceito regulamentar novo
- ✓ Princípios da comparabilidade de medicamentos biotecnológicos ou biológicos antes e após alterações do processo de fabrico da substância ativa ou produto acabado (ex. aumento da escala de produção; novo banco de células; alteração de excipientes)
- ✓ Garantia que as **alterações não têm impacto negativo na qualidade, segurança e eficácia** do medicamento
- ✓ Extensão dos estudos de comparabilidade: Ensaio clínico só são necessários quando se espera impacto na segurança e eficácia.

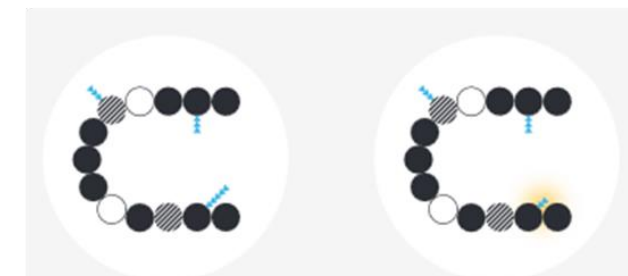
Medicamento de referência/inovador



Lote 1

Lote 2

Lote 3



Medicamento
referência

Biossimilar

ICH Topic Q 5 E
Comparability of Biotechnological/Biological Products

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS
SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS
(CPMP/ICH/5721/03)

**Diferenças entre biossimilar e inovador
semelhantes às
diferenças no inovador após alteração
de processo de fabrico**

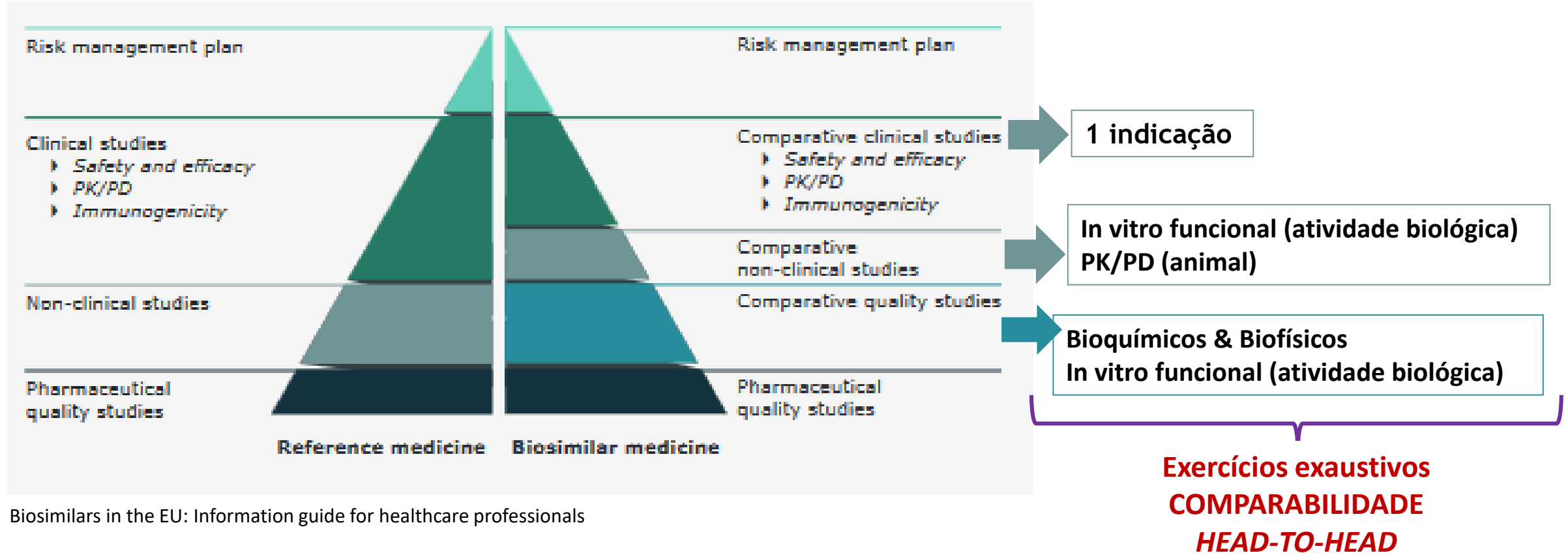
✓ Escolha do medicamento referência

- Autorizado na EU/EEE (Art.8 Diretiva 2001/83/EC (completo) há mais de 10 anos (proteção de mercado)
- Comparador a usar no exercício de comparabilidade – qualidade, segurança e eficácia
- Proteína com a **mesma sequência de aminoácidos** definida pela mesma sequência de DNA
- Dose, posologia, e via de administração devem ser iguais ao medicamento de referência – desvios na dosagem, forma farmacêutica, formulação, excipientes ou apresentação têm que ser justificados – **NUNCA comprometer segurança**
- Modificações para aumentar a segurança (**menor imunogenicidade**) podem permitir biosimilaridade

✓ Para facilitar o desenvolvimento global de biossimilar e evitar repetição de ensaios clínicos e não-clínicos **pode ser usada uma versão do comparador não autorizada na EU/EEE mas autorizada por outra autoridade ICH**

- Cabe ao requerente fazer a ponte entre **comparador EU/EEE - comparador não-EU/EEE – biossimilar - Tipo de ponte e aceitabilidade – Caso-a-caso – Scientific advice**

Extensão da caracterização de um inovador vs. biossimilar



Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals

- Eficácia e segurança deduzidas a partir das características físico-químicas, atividade biológica/potência e perfis PK e/ou PD dos biossimilares e de referência (sem interferência dos diferentes perfis de impurezas e excipientes)
- Quaisquer diferenças físico-químicas e biológicas devem ser justificadas no seu impacto com segurança e eficácia ► **Dados clínicos não podem ser usados para justificar essas diferenças substanciais na qualidade**

Extrapolação de dados de eficácia

- Se demonstrada a biosimilaridade numa indicação é possível extrapolar para outra indicação do medicamento de referência, desde que a evidência científica cubra todos os aspetos específicos dessa indicação (ex. mecanismo de ação)
- Necessários dados adicionais quando:
 1. A substância ativa do medicamento de referência interage com vários recetores que podem ter impacto diferente nas indicações testadas e não-testadas
 2. A substância ativa tem ela própria mais do que um local ativo e os locais ativos podem ter diferente impacto em indicações terapêuticas diferentes
 3. A indicação terapêutica estudada não é suficientemente sensível para detetar diferenças de eficácia e segurança em aspectos relevantes para outras indicações em termos de eficácia e segurança.
- Após AIM o biossimilar não precisa de demonstrar novamente biosimilaridade com medicamento referência caso este tenha novas indicações aprovadas desde que atue com o mesmo mecanismo de ação em cada indicação

Extrapolação de dados de segurança

- Apenas possível após estabelecimento do perfil de segurança do biossimilar para uma indicação terapêutica
 - Demonstração de comparabilidade estrutural, funcional, PK e PD, eficácia comparável ➡ semelhança nas reações adversas entre as várias indicações

Extrapolação de dados de imunogenicidade

- Extrapolação da imunogenicidade da indicação/via de administração estudada para outras do medicamento de referência não é automática ► requer sempre justificação
- Relacionada com múltiplos fatores incluindo via de administração, regime posológico (duração da exposição), fatores relacionados com o doente (idade, estado imunológico), doença (comorbilidades, tratamentos concomitantes).
- Administração crónica – Dados de monitorização até 52 semanas aquando do pedido de AIM. Pode aceitar-se 24 semanas com base em dados de imunogenicidade do medicamento referência (até 52 semanas pós-AIM)
- Maior imunogenicidade do biossimilar vs medicamento de referência pode pôr em causa B/R do biossimilar e portanto AIM

- ✓ **Reforçar a EMA como autoridade de referência para os biossimilares (Processo centralizados vs. Processos Reconhecimento mútuo/descentralizado/nacionais)**
- ✓ **Reforçar a informação relativa aos biossimilares na EU e a sua disseminação**
- ✓ **Construir confiança na robustez do sistema regulamentar para aprovação de biossimilares**
- ✓ **Ações:**
 - **Apoio científico em todo ciclo vida do biossimilar**
 - **Apoio regulamentar ao desenvolvimento e submissão para AIM**
 - **EPAR e RCM/FI**
 - **Farmacovigilância**
 - **Formação**
 - **Comunicação**
 - **Colaboração com os *stakeholders* e parceiros**



23 June 2022
EMA/640346/2022
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

Ranivisio

International non-proprietary name: ranibizumab

2. Scientific discussion	12
2.1. About the product.....	12
2.2. Quality aspects.....	12
2.2.1. Introduction.....	12
2.2.2. Active Substance.....	13
2.2.3. Finished Medicinal Product.....	19

Biosimilarity

For the analytical similarity assessment, the quality attributes of FYB201 and the reference product Lucentis were analysed. The analysis was conducted with Lucentis sourced from EU (Lucentis EU) and compared to Lucentis sourced from US (Lucentis US). Further, FYB201 finished product was first tested in an animal study and compared with EU-approved Lucentis and US-licensed Lucentis. Comparability of FYB201 to Lucentis was finally analysed in the confirmatory clinical study (Columbus-AMD) using Lucentis US. Lucentis US is approved for two presentations: 6 mg/mL and 10 mg/mL, whereas in Europe only the 10 mg/mL presentation is approved. With regard to global development, the applicant also included the 6 mg/mL formulation as supportive information provided that comparability between the two concentrations was demonstrated.

6. Biosimilarity assessment	174
6.1. Comparability exercise and indications claimed.....	174
6.2. Results supporting biosimilarity	175
6.3. Uncertainties and limitations about biosimilarity.....	176
6.4. Discussion on biosimilarity	177
6.5. Extrapolation of safety and efficacy	178
6.6. Conclusions on biosimilarity and benefit risk balance.....	178

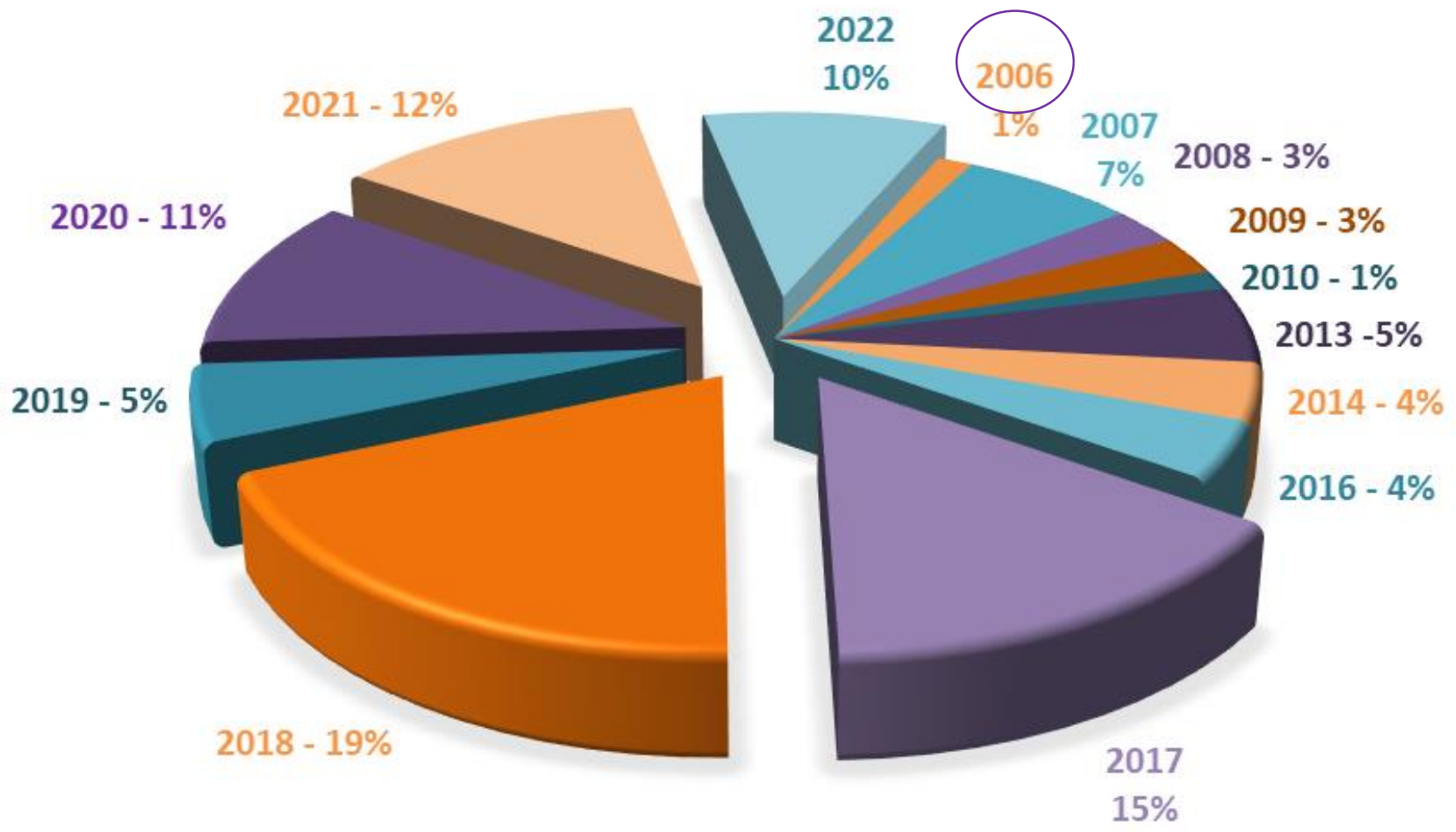
- **Incorporação de informação adicional sobre a comparabilidade em termos de qualidade**
 - Detalhes dos métodos analíticos aplicados na comparabilidade e resultados mais importantes
 - Secção dedicada à avaliação da biosimilaridade



Assegurar que os profissionais de saúde têm acesso à informação relevante aumentando a confiança no processo de aprovação de um biossimilar

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ranivisio-epar-public-assessment-report_en.pdf

Evolução dos Biossimilares na EU (autorizados n=74 até Fev 2023)



72%

(53)
biosimilares
autorizados
desde 2017

49%

(36)
Anticorpos
monoclonais

Fonte: EMA Website

Biossimilares em avaliação na UE (15 pedidos AIM – Fevereiro 2023)

Substância Ativa	Área terapêutica	Início da avaliação
aflibercept (1)	Oftalmologia	19/05/2022
bevacizumab (1)	Antineoplásico	24/12/2020
eculizumab (2)	Imunosupressor	24/03/2022 (23/02/2023 - CHMP); 14/07/2022
filgrastim (1)	Imunoestimulante	24/02/2022
insulin human (1)	Diabetes	26/01/2023
natalizumab (1)	Imunosupressor	14/07/2022
pegfilgrastim (2)	Imunoestimulante	30/09/2021; 28/10/2021
ranibizumab (1)	Oftalmologia	27/10/2022
tolicizumab (3)	Imunosupressor	18/08/2022; 29/09/2022; 14/12/2022
trastuzumab (1)	Antineoplásico	20/01/2022
ustekinumab (1)	Imunosupressor	01/12/2022

Fonte: EMA Website

- Enquadramento legal para os biossimilares foi pioneiro na EU em 2004 e serve de base a outras autoridades (OMS; FDA)
- Guidelines gerais e específicas para cada classe de biossimilares: ajudar requerentes a criar adequados programas de desenvolvimento e comparabilidade de um biossimilar vs. inovador
- Avaliação de um biossimilar assenta num extenso e detalhado programa de comparabilidade head-to-head que envolve qualidade (caracterização físico-química, estrutural), atividade biológica/potência, PK e PD com biomarcadores relevantes para eficácia, segurança clínica (imunogenicidade), eficácia clínica (equivalência) e assenta nos princípios definidos a nível global pela ICH Q5E
- Após AIM o biossimilar não precisa de demonstrar novamente biossimilaridade com medicamento referência caso este tenha novas indicações aprovadas e desde que atue com o mesmo mecanismo de ação em cada indicação

BIOSSIMILARES - TAKE HOME MESSAGES (cont.)

- UE foi a primeira região do mundo a aprovar um biossimilar em 2006
- UE é a região do mundo com mais biossimilares aprovados (74 à data de Fev 23) (outras submissões estão em avaliação/aguardam decisão CE)
- Mais de 16 anos de experiência de aprovação e utilização de biossimilares não revelaram diferenças nos perfis de segurança entre biossimilares e inovadores
- Incentivos na EU ao desenvolvimento e utilização de biossimilares: piloto de aconselhamento científico, Q&A sobre questões regulamentares, comunicação aos *stakeholders* e parceiros, guia para profissionais de saúde e Q&A para os doentes
- Interpermutabilidade e/ou troca medicamento de referência por biossimilar (e vice-versa) é da responsabilidade dos estados-membros

<https://youtu.be/AL2dD0LEwVY>



Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU (19 Set 2022)



19 September 2022
EMA/627319/2022

Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU

The EU experts on biosimilar medicines (Biosimilar Medicines Working Party or BMWP) and the Heads of Medicines' Agencies (HMA) Biosimilar Working Group have drafted a joint statement explaining the rationale for considering biosimilars approved in the EU as interchangeable from a scientific perspective. This statement has been endorsed by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and the Biologics Working Party (BWP).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf

Joint EMA-HMA statement on interchangeability:

Biosimilars approved in the EU are interchangeable

Interchangeability refers to the possibility of exchanging one medicine for another medicine that is expected to have the same clinical effect.

HMA and EMA consider that once a biosimilar is approved in the EU it is interchangeable, which means the biosimilar can be used instead of its reference product (or vice versa) or one biosimilar can be replaced with another biosimilar of the same reference product.

Decisions regarding substitution (the practice of dispensing one medicine instead of another medicine without consulting the prescriber), are not within the remit of the EMA and are managed by individual member states.



20 January 2023

European Medicines Agency

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/qa-statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf

Q&A on the Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU

Following the publication of the joint EMA-HMA statement on interchangeability of biosimilar medicinal products approved in the EU, both EMA and NCAs have received questions for clarification. To address the issues raised in these questions the following Q&A is considered to be added to the statement on the EMA's website.

Bekemv (eculizumab) (Parecer positivo CHMP Fev 2023)

Opinion

On 23 February 2023, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Bekemv, intended for the treatment of adults and children in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH).

The applicant for this medicinal product is Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company.

Bekemv will be available as a 300 mg concentrate for solution for infusion. The active substance of Bekemv is eculizumab, a selective immunosuppressant (ATC code: L04AA25). Bekemv is a recombinant humanised monoclonal IgG2/4k antibody that binds to the human C5 complement protein and thereby inhibits the activation of terminal complement.

Bekemv is a biosimilar medicinal product. It is highly similar to the reference product Soliris (eculizumab), which was authorised in the EU on 20 June 2007. Data show that Bekemv has comparable quality, safety and efficacy to Soliris.

The full indication is:

Bekemv is indicated in adults and children for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). Evidence of clinical benefit is demonstrated in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity, regardless of transfusion history (see section 5.1).

Aguarda decisão (~60 dias)



4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Soliris é indicado em adultos e crianças para o tratamento de:

- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).
A evidência do benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativos de elevada atividade de doença, independentemente da história de transfusões (ver secção 5.1).
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (ver secção 5.1).

Soliris é indicado em adultos para o tratamento de:

- Miastenia gravis generalizada refratária (MGg) em doentes positivos para o anticorpo anti-receptor da acetilcolina (AChR) (ver secção 5.1).
- Doença do espectro da neuromielite ótica (NMO) em doentes com anticorpos anti-aquaporina (AQP4) positivos com uma evolução recidivante da doença (ver secção 5.1).

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/bekemv>

Bekemv (eculizumab) (Parecer positivo CHMP Fev 2023)

Opinion

On 23 February 2023, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Bekemv, intended for the treatment of adults and children in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH).

The applicant for this medicinal product is Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company.

Bekemv will be available as a 300 mg concentrate for solution for infusion. The active substance of Bekemv is eculizumab, a selective immunosuppressant (ATC code: L04AA25). Bekemv is a recombinant humanised monoclonal IgG2/4k antibody that binds to the human C5 complement protein and thereby inhibits the activation of terminal complement.

Bekemv is a biosimilar medicinal product. It is highly similar to the reference product Soliris (eculizumab), which was authorised in the EU on 20 June 2007. Data show that Bekemv has comparable quality, safety and efficacy to Soliris.

The full indication is:

Bekemv is indicated in adults and children for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). Evidence of clinical benefit is demonstrated in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity, regardless of transfusion history (see section 5.1).

Aguarda decisão (~60 dias)



Bekemv must be administered by a healthcare professional and under the supervision of a physician experienced in the management of patients with haematological disorders. Unlike the reference product, Bekemv contains sorbitol. It is therefore contraindicated in patients with hereditary fructose intolerance (HFI), in whom sorbitol exposure may cause serious metabolic harms. It is also contraindicated in children under 2 years of age who may not yet be diagnosed with HFI.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/bekemv>

Obrigado



fatima.ventura@infarmed.pt